

Ocena rezerwy wydzielniczej kardiomiocytów nowym wskazaniem do próby wysiłkowej?

dr hab. n. med. Małgorzata Kurpesa

II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź



Kardiologia jest dziś bez wątpienia dziedziną medycyny opartej na faktach. Wydaje się jednak, że nowoczesna kardiologia coraz silniej opiera się również na markerach. Dynamicznie poszerza się wachlarz związków i substancji biologicznych, bez których oznaczenia trudno już sobie wyobrazić właściwe postępowanie w różnych

schorzeniach układu krążenia.

Peptydy natriuretyczne należą dziś do podstawowych biomarkerów stosowanych w kardiologii. Ich znaczenie szybko rośnie, a zakres zastosowania poszerza się. Peptydy natriuretyczne są neurohormonami oligopeptydowymi, które uczestniczą w regulacji gospodarki wodnej i elektrolitowej. Ponadto hamują aktywność współczulnego układu nerwowego i mają działanie wazodylatacyjne. Choć poznano już co najmniej cztery peptydy natriuretyczne, to obecnie w kardiologii znajdują zastosowanie dwa z nich: mózgowy (BNP) i przedsionkowy (ANP) peptyd natriuretyczny. Różnią się one istotnie właściwościami biologicznymi. ANP jest uwalniany z ziarnistości komórek mięśnia przedsionków natychmiast po zadziaaniu bodźca. Jego okres półtrwania jest bardzo krótki (ok. 2 min) i dlatego stężenie we krwi podlega dynamicznym zmianom. Do uwolnienia przez kardiomiocyty komory (głównie lewej) BNP konieczne jest natomiast działanie dłużej utrzymujących się bodźców. Zwiększone stężenie BNP utrzymuje się też we krwi dłużej niż ANP.

Obecnie najczęściej oznacza się stężenie peptydów natriuretycznych (głównie BNP i jego prekursora – NT) u chorych z niewydolnością serca w celu potwierdzenia rozpoznania, oceny rokowania i monitorowania skuteczności leczenia. Ponadto podejmowane są próby zastosowania BNP jako markera dysfunkcji lewej komory w ostrym zespole wieńcowym. Znacznie zwiększone stężenie BNP determinuje złe rokowanie w tej grupie chorych. Badana jest również przydatność oznaczania peptydów natriuretycznych w innych schorzeniach, w przebiegu których są one wydzielane, tj. w nadciśnieniu tętniczym, nadciśnieniu płucnym i w zaburzeniach rytmu. Do tej ostatniej grupy wskazań należy migotanie przedsionków. Publikowana w tym numerze *Kardiologii Polskiej* interesująca praca Wożakowskiej-Kapłon i wsp. dotyczy oceny sekrecji pep-

tydów natriuretycznych w populacji chorych z tą właśnie arytmia.

Autorzy już od dość dawna prowadzą badania peptydów natriuretycznych u chorych z migotaniem przedsionków. W swoich wcześniejszych publikacjach wykazali, że w grupie z arytmia stężenia ANP i BNP są istotnie wyższe niż u osób z rytmem zatokowym. Ponadto stwierdzili dodatnią korelację ANP z objętością lewego przedsionka, częstotliwością pracy komór oraz ANP i BNP z klasą hemodynamiczną wg NYHA [1]. Wszystkie te obserwacje zostały potwierdzone również w komentowanej pracy, w której badano populację 119 chorych z migotaniem przedsionków (42 z utrwalonym i 77 z przetrwałym). Uzyskane wyniki odnoszono do grupy kontrolnej 20 osób z rytmem zatokowym, porównywalnej z grupą badaną po względem płci, wieku i stanu układu krążenia.

Dane z piśmiennictwa na temat peptydów natriuretycznych w migotaniu przedsionków nie są jednoznaczne, na co prawdopodobnie wpływa niejednorodność tej grupy chorych. Rodzaj arytmii (napadowe, przetrwałe czy utrwalone) wpływa nie tylko na stopień zmiany stężenia ANP i BNP, ale również na jego związek np. z wymiarem lewego przedsionka. Istotne wydaje się również współistnienie innych schorzeń układu krążenia. Wystąpienie migotania przedsionków u chorego z niewydolnością serca nie musi wywoływać dodatkowego wzrostu i tak już podwyższonego stężenia BNP [2]. Istnieją jednak opisy znaczącego przyrostu BNP w tej właśnie grupie chorych [3].

Migotanie przedsionków powoduje zmiany hemodynamiczne prowadzące do aktywacji neurohormonalnej, której przejawem jest zwiększenie stężenia peptydów natriuretycznych w surowicy. Jednakże arytmia (z wyjątkiem postaci izolowanej) pojawia się na ogół u osób z obecną już wcześniej patologią serca (tzw. substrat arytmii). Nie jest łatwo ustalić, jaki udział w zmianie stężenia ANP i BNP ma samo migotanie przedsionków, a jakie zmiany elektrofizjologiczne i patomorfologiczne prowadzące do wystąpienia tej arytmii. Donoszono, że podwyższenie stężenia BNP u osób z rytmem zatokowym po operacji kardiologicznej stanowi marker pojawienia się u nich w późniejszym okresie migotania przedsionków [4]. Podnosi się też opisywaną również w komentowanej pracy zależność stężenia ANP od wymiaru lewego przedsionka [1]. Z drugiej strony istnieją doniesienia o braku takiego związku [5].

Donoszono też o wpływie czasu trwania arytmii na stężenie ANP. Również autorzy komentowanego artykułu znaleźli taką zależność. We wcześniejszych pracach opisywano obniżanie się stężenia ANP w surowicy w miarę trwania migotania przedsionków, sugerując, iż utrzymująca się arytmia z czasem doprowadza do wyczerpywania się rezerw kardiomiocytów [6].

Wielkość rezerw w układzie krążenia ocenia się zwykle, stosując różnorodne próby prowokacyjne. Test wysiłkowy stanowi bardzo dobry model takiej próby. Wysiłek fizyczny powoduje szereg zmian modyfikujących hemodynamikę i wpływających na napięcie ścian komór i przedsionków, a tym samym na sekrecję peptydów natriuretycznych. Opisywano zmiany wydzielania BNP w czasie testu wysiłkowego u chorych z niewydolnością serca [7]. Okazało się, iż powysiłkowy wzrost stężenia BNP wiąże się z korzystnym rokowaniem, natomiast jego brak koreluje z istotnym zwiększeniem śmiertelności w obserwacji 2-letniej. Wyniki tego badania świadczą o możliwości oceny zdolności kompensacyjnych niewydolnego mięśnia sercowego przy użyciu testu wysiłkowego uzupełnionego oznaczeniem peptydów natriuretycznych. Trzeba jednak podkreślić, że większość prac opisujących reakcję tych peptydów na wysiłek fizyczny dotyczy chorych z rytmem zatokowym. Bibliografia dotycząca wpływu wysiłku na sekrecję ANP i BNP w migotaniu przedsionków jest bardzo uboga [8]. Praca Wożakowskiej-Kapłon i wsp. jest unikatowa, dostarcza bowiem informacji na temat dotychczas właściwie omijany przez badaczy. Przyczyną tego faktu jest być może podnoszona przez autorów komentowanej pracy trudność w wystandaryzowaniu warunków badania. Oceniając wielkość obciążenia wysiłkiem, z reguły kierujemy się uzyskanym w określonym czasie przyspieszeniem pracy serca. Ten parametr jednak u chorych z migotaniem przedsionków nie może być zastosowany, bowiem reakcja chronotropowa na wysiłek jest u nich zupełnie inna i do tego właściwie osobniczo zmienna. Autorzy komentowanej pracy poradzi-li sobie z tym problemem w bardzo prosty sposób, poddając wszystkich badanych testowi wysiłkowemu o tym samym czasie trwania, z takim samym obciążeniem. Wydaje się jednak, że uzupełnienie testu o skalę subiektywnej oceny natężenia wysiłku (np. Borga) poprawiłoby standaryzację obciążenia, któremu poddano chorych.

Wożakowska-Kapłon i wsp. wykazali zróżnicowaną reakcję ANP i BNP na stymulację wysiłkiem. Powysiłkowy wzrost stężenia dotyczył obu peptydów, ale szczególnie gwałtowną reakcję obserwowano w przypadku ANP. U osób z rytmem zatokowym wysiłek fizyczny spowodował wzrost stężenia tego peptydu aż o 80%, podczas gdy u osób z migotaniem przedsionków był on o blisko połowę niższy.

Wyniki wskazują na ważną rolę ANP jako mechanizmu kompensacyjnego zwiększającego tolerancję wysiłku i niekorzystne tłumienie tego mechanizmu przez migotanie przedsionków. Jak wyjaśnić tak wysoki wzrost powysiłkowy ANP, a nie BNP? Może on stanowić potwierdzenie waż-

nej roli czynności mechanicznej przedsionków w adaptacji organizmu do zwiększonego obciążenia. Ponadto, z uwagi na opisane powyżej odrębności w szybkości wydzielania i czasie półtrwania peptydów wydaje się, że krótko trwające bodźce (10 min wysiłku fizycznego) wywołują silniejszą odpowiedź ze strony ANP. Potwierdzeniem może być opisywany gwałtowny wzrost stężenia tego właśnie peptydu po dożylniej iniekcji digoksyny w niewydolności serca [9]. BNP w odpowiedzi na krótkotrwałe bodźce zachowuje się bardziej stabilnie, jednak wiadomo, że długotrwały trening fizyczny powoduje wyraźne obniżenie się jego stężenia u chorych z niewydolnością serca [10].

Warto jeszcze zauważyć, że choć nie było statystycznie istotnych różnic reakcji peptydów natriuretycznych na wysiłek w obu rodzajach migotania przedsionków, to jednak u chorych z arytmią przetrwała ich powysiłkowy wzrost (zwłaszcza ANP) był o kilka procent niższy. Może ponad 2-krotnie dłuższy czas trwania przetrwałego aniżeli utrwalonego migotania przedsionków przyczynił się do zmniejszenia rezerw ziarnistości kardiomiocytów przedsionka?

Takich pytań po lekturze komentowanej pracy nasuwa się jeszcze wiele, gdyż odkrywa ona zupełnie nowy obszar badań nad fizjologią wysiłku, migotaniem przedsionków i regulacją neurohormonalną. Zachęcam autorów do uzupełnienia pracy o ocenę BNP i ANP również w okresie *recovery*. Dane takie dostarczyłyby więcej informacji na temat dynamiki powysiłkowych zmian neurohormonalnych.

Wożakowska-Kapłon i wsp. sugerują poszerzenie wskazań do wykonania testu wysiłkowego o ocenę rezerwy wydzielniczej kardiomiocytów. Dla osób zajmujących się na co dzień badaniami wysiłkowymi to bardzo kusząca perspektywa. Zanim jednak to nowe wskazanie znajdzie się w wytycznych opracowanych przez ekspertów międzynarodowych towarzystw naukowych, konieczne jest przeprowadzenie wielu badań w celu dokładnego wyjaśnienia mechanizmów leżących u podstaw powysiłkowych zmian sekrecji peptydów natriuretycznych oraz ich znaczenia rokowniczego. Pierwszy krok na tej drodze już został postawiony.

Piśmiennictwo

1. Wożakowska-Kapłon B, Opolski G, Herman Z, et al. Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation. *Cardiology J* 2008; 15: 525-9.
2. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. The independent contribution to elevations in B-type natriuretic peptide from atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (Suppl. A): 5.
3. Ohta Y, Shimada T, Yoshitomi H, et al. Drop in plasma brain natriuretic peptide levels after successful direct current cardioversion in chronic atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2001; 17: 414-20.
4. Sarzi Braga S, Vaninetti R, Pedretti RF. Plasma B-natriuretic peptide predicts atrial fibrillation during rehabilitation after cardiac surgery. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 460-6.
5. Wożakowska-Kapłon B, Opolski G. No correlation between atrial natriuretic brain peptide concentration and echocardiographic measurements of left atrial size or left ventricular size and function in patients with persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28 (Suppl. 1): S110-4.

6. Wożakowska-Kapłon B, Opolski G, Janion M, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic peptides related to the duration of atrial fibrillation in patients with advanced heart failure. *Kardiol Pol* 2004; 61: 513-21.
7. Lainchbury JG, Swanney MP, Beckert L, et al. Change in plasma brain natriuretic peptide during exercise is an important predictor in systolic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22 (Suppl.): 377.
8. Engelmann MD, Niemann L, Kanstrup IL, et al. Natriuretic peptide response to dynamic exercise in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2005; 105: 31-9.
9. Miller WL, Bailey KR, Weston SA, et al. Hemodynamic and plasma atrial natriuretic peptide responses to acute digitalis therapy in patients with normal and impaired left ventricular function. *Eur J Heart Failure* 2002; 4: 63-72.
10. Maria Sarullo F, Cristina T, Brusca I, et al. Effect of physical training on exercise capacity, gas exchange and N-terminal pro brain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 812-7.